

Ekstraselüler matriks (ECM) invazyonu

Tümör hücrelerinin birbirinden ayrılması

Tümör hücrelerinin matriks komponentlerine tutunması

Ekstraselüler matriks parçalanması

Hareket ve göç

Bu süreçler birçok genin aktivasyonunu gerektirir. Ekstraselüler matriks kollajen, glikoproteinler ve proteoglikanlar bakımından zengin bir çevreye sahiptir. Kanser hücrelerinin diğer tümör hücrelerinden ayrılması ilk aşamadır ve yüzeylerindeki hücre adezyon moleküllerini azaltarak bunu yaparlar. Bir sonraki aşamada ekstraselüler matriksdeki proteinlere yapışmaları gereklidir.

İntegrin grubu moleküller aracılığıyla yapışmayı gerçekleştirirler. Hücreler kemotaksi ile büyüme faktörü kaynaklarına doğru hareket ederler. Ancak ekstraselüler matriks de hala sıkıca paketlenmiş çok sayıda molekül ve polimerler mevcuttur. Bu nedenle kanser hücreleri proteolitik moleküller de salgılar. Ekstraselüler matriksi parçalamak için; matriks metalloproteazları, serin ve sistein proteazları salgılar. Bu olayda aynı zamanda ekstraselüler matriksdeki gizlenmiş olan bazı büyüme faktörleri de serbest kalır.

İnvazyon ve Metastazla İlgili Hücre-Ekstraselüler Matriks Adezyon Molekülleri

- İntegrinler**
- Laminin reseptörleri**
- CD44**

İntegrinler: Heterodimerik hücre yüzey molekülleridir. Hücrenin farklı ekstraselüler matriks molekülleriyle adezyonuna aracılık ederler.

Laminin reseptörleri: Tümör hücreleri laminin reseptörleri ile bazal membrana tutunur.

CD44: Tümör hücrelerinin hyaluronata bağlanmasına aracılık ederler.

Hyaluronat: Hyaluronan, Hyaluronik asit

Sülfat içermeyen anyonik bir glikozaminoglikan (GAG) olup bağ doku, epitel ve nöral dokularda yaygın olarak bulunur.

Ekstraselüler matriksin başlıca componentlerinden birisidir.

Hücre proliferasyonu,

Hücre göçü,

Doku tamirinde rol oynar.

Bazı malign tümörlerin ilerlemesinde fonksiyoneldir.

Metastaz olayına karışır.

Tümör ilerlemesi ve heterojenlik oluşumu:

Transformasyona uğramış orijinal hücrenin sonraki nesillerinden yeni subklonlar kaynaklanır ve immün kaçış mekanizmalarında daha uzmanlaşıp, daha agresif hal alarak tümör kitlesi gelişimine ilerler. Malign tümörlerin çoğu monoklonal kökenli olmasına rağmen, belirgin hale geldiklerinde oluşturan hücreler son derece heterojen karakterdedir.

Moleküler düzeyde tümör ilerlemesi ve birlikte heterojenliği farklı hücrelerde bağımsız biriken çok sayıda mutasyona bağlıdır. Böylece farklı karakterlere sahip alt klonlar ortaya çıkar. Bu mutasyonların bazıları ölümcül olabilir. Diđerleri hücre büyümesini etkileyebilir. Bu durum neoplastik hücrelerin protoonkogenleri veya tümör baskılayıcı genleri hedeflemesiyle ortaya çıkar. Oluşan alt klonlar immün ve immün olmayan seçim baskılarına maruz kalırlar.